

CLINICAL-LABORATORY MARKERS FOR EVIDENCE OF SEPSIS-MODERN ASPECTS

Denitsa Trancheva

Faculty of Public Health and Healthcare, "Angel Kanchev" University of Ruse, Bulgaria
deniza3@abv.bg

Abstract: Sepsis is a serious life-threatening condition leading to multiple organ failure caused by an unregulated response of the host's immune system to a particular infection. Sepsis can develop from any infectious focus in the body. Even today, this condition is a huge challenge for the intensive care units of medical facilities. It occurs in about 25% of cases in intensive care and intensive care units. The frequency of sepsis worldwide is estimated at approximately 30 million people per year. Approximately 30% of patients with sepsis and about 50% of those in the most severe condition, septic shock, die within a month. The clinical symptoms of sepsis are non-specific and often varied. This makes timely diagnosis difficult and uncertain. In this regard, for the last 20 years, work has been ongoing in search of the ideal biomarkers with sufficiently good analytical specificity and sensitivity to be investigated and to make an early and reliable diagnosis of this severe condition. The relevance and importance of the topic is due to the fact that finding the "ideal biomarker" with 100% specificity and diagnostic sensitivity will lead to early diagnosis and the making of the most effective and accurate medical decisions regarding the health and life of patients at risk. The aim of the article is to study and analyze biomarkers predictors of sepsis, their role in diagnosis, prognosis and therapeutic behavior in patients with sepsis and septic shock, as well as their presentation as reliable modern biomarkers in clinical-laboratory diagnostics. Materials and Methods: The study included a survey of various documents and sources regarding the use of various biomarkers for the diagnosis of sepsis and septic shock. Despite the still lack of an indicator with 100% sensitivity and specificity, the role of the Clinical Laboratory specialty in the diagnosis of these life-threatening conditions is constantly growing. For the success of the treatment, the speed of diagnosis of the syndrome, the identification of the causative agent, and the initiation of the correct antibiotic therapy are also important. In this regard, laboratory biomarkers are being sought that can reflect the condition of patients and the changes in the course of the disease early enough and reliably. This study used methods of analysis and theoretical reasoning based on the available scientific literature. Conclusions: Based on the scientific literature review, it is proven that despite extensive research in recent years, no single optimal biomarker has yet been found to rule out or confirm the diagnosis of sepsis and severe bacterial infection in adequate time intervals. According to modern studies, the most reliable marker for diagnosis, monitoring and prognosis of sepsis and bacterial infections is Procalcitonin (PCT). Studies continue in other directions to search for new markers predictors of sepsis and septic shock, but in modern medicine the most indicative remains Procalcitonin (PCT). It helps doctors to make an early and accurate diagnosis and apply the most effective treatment. It has been studied that early diagnosis of severe bacterial infections can lead to a reduction in mortality and morbidity among all patients. Effective diagnosis of bacterial infections allows physicians to initiate antibiotic therapy when necessary, thus preventing overuse of antibiotics, which leads to the development of resistance to antibacterial agents. In addition to PCT examination, the diagnosis of sepsis and severe infectious diseases should include an assessment of the entire complex of important signs and symptoms of infection.

Keywords: biomarkers, sepsis, septic shock, clinical-laboratory diagnostics, procalcitonin.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ МАРКЕРИ ЗА ДОКАЗВАНЕ НА СЕПСИС-СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ

Деница Транчева

Република България, Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“, deniza3@abv.bg

Резюме: Сепсисът е сериозно състояние, което застрашава живота на болните, водейки до полиорганна недостатъчност, породена от нерегулируем отговор на имунната система на гостоприемника към определена инфекция. Сепсис може да се развие от всяко инфекциозно огнище в организма. И днес това състояние е едно огромно предизвикателство пред интензивните отделения на лечебните заведения. То се проявява при около 25% от случаите в отделенията по реанимация и интензивно лечение. Честотата на сепсис в световен мащаб се определя приблизително на около 30 милиона души годишно. Приблизително 30% от пациентите

със сепсис и около 50% от тези в най-тежкото състояние- септичен шок, загубват живота си в рамките на месец. Клиничните симптоми при сепсис са неспецифични и често разнопосочни. Това прави своевременната диагностика трудна и несигурна. В тази връзка през последните 20 години се работи непрекъснато в търсене на идеалните биомаркери с достатъчно добра аналитична специфичност и чувствителност, които да бъдат изследвани и да поставят ранна, и надеждна диагноза на това тежко състояние. **Актуалността и значимостта на темата** се обуславя от факта, че намирането на „идеалния биомаркер“ със 100% специфичност и диагностична чувствителност ще доведе до ранно поставяне на съответната диагноза и вземането на най-ефективните и точни медицински решения, касаещи здравето и живота на застрашените пациенти. **Целта** на статията е да се проучат и анализират биомаркерите- предиктори на сепсис, тяхната роля в диагнозата, прогнозата и терапевтичното поведение при пациенти със сепсис и септичен шок, както и тяхното представяне като едни надеждни съвременни биомаркери в клинично- лабораторната диагностика. **Материали и методи:** Изследването включва проучване на различни документи и източници относно използването на различни биомаркери за диагноза на сепсис и септичен шок. Въпреки все още липсата на показател със 100% чувствителност и специфичност, ролята на специалността Клинична лаборатория в диагностиката на тези животозастрашаващи състояния непрекъснато нараства. За успеха на лечението важно значение имат и бързината на диагностициране на синдрома, идентификацията на причинителя, и започване на правилната антибиотична терапия. В тази връзка се търсят лабораторни биомаркери, които достатъчно рано и надеждно да отразяват състоянието на болните и промените в хода на заболяването. В това проучване са използвани методи на анализ и теоретично разсъждение на базата на достъпната научна литература. **Изводи:** Въз основа на направения научен литературен обзор се доказва, че въпреки задълбочените проучвания през последните години, все още не е намерен единичен оптимален биомаркер, който да изключи или потвърди диагноза сепсис и тежка бактериална инфекция в адекватни времеви интервали. Най- надежден според съвременните проучвания маркер за диагностика, мониториране и прогноза на сепсис и бактериални инфекции е Прокалцитонин (PCT). Продължават проучванията и в други насоки за търсене на нови маркери предиктори на сепсис и септичен шок, но в съвременната медицина най- показателен остава Прокалцитонин (PCT). Проучено е, че ранното диагностициране на тежки бактериални инфекции може да доведе до намаляване на смъртността и заболяемостта сред всички пациенти. Ефективната диагностика на бактериалните инфекции позволява на лекарите да започнат антибиотичната терапия, когато е необходимо, като по този начин се предотвратява прекомерната употреба на антибиотици, което води до развитие на резистентност към антибактериалните средства. Освен изследване на PCT, при диагностицирането на сепсис и тежки инфекциозни заболявания трябва да се включва и оценка на целия комплекс от важни признаци и симптоми на инфекцията.

Ключови думи: биомаркери, сепсис, септичен шок, клинично- лабораторна диагностика, прокалцитонин.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сепсисът е тежко животозастрашаващо състояние, което може да възникне от всяко едно огнище на инфекция в организма. Освен понятието сепсис, съществуват и т. нар. тежък сепсис и септичен шок. Септичният шок е крайно тежко състояние, което води до полиорганна дисфункция. Сепсис, тежък сепсис и септичен шок дефинират състояние, което възниква вследствие на тежка генерализирана възпалителна реакция, водеща до полиорганна недостатъчност като резултат от неконтролируема имунна реакция на организма. Това е окончателното определение за сепсис, тежък сепсис и септичен шок, прието през 2016 г. от мултидисциплинарна експертна група заедно с препоръки за диагноза и съответното терапевтично поведение. Въпреки, че това състояние е познато от много години, все още патогенезата на неговото развитие не е напълно проучена. Причините могат да бъдат различни- както фактори от страна на причинителя, така и различни фактори от страна на гостоприемника. Фактори от страна на причинителя са различните отделени ендотоксини и екзотоксини, а от страна на макроорганизма- отслабена имунна система, нарушен имуен отговор, коморбидност на пациентите. Клиничните симптоми съпътстващи сепсис са неспецифични и различни: хиперпирексия или хипотермия, левкоцитоза или намален общ брой на левкоцитите, хипотензия, анемия, симптоми на органна увреда, белези на хипоксемично състояние и др. В тази връзка своевременната диагностика на сепсис понякога е трудна и несигурна. За поставянето на точна диагноза в последните години се проучват различни биомаркери-тяхната аналитична и диагностична чувствителност, и специфичност. Все още не е намерен „идеален биомаркер“ за ранна и надеждна диагностика на сепсис и септичен шок. Въпреки липсата на надежден „идеален“ биомаркер, ролята на специалността Клинична лаборатория в диагностиката на септичните състояния непрекъснато нараства. Освен „класическите“ показатели за поставяне на диагнозата, в последните години са проучени и включени, и различин острофазови белтъци. За успеха на лечението на такива пациенти важно значение има бързината

на диагностициране, идентификация на причинителя и започване на правилната антибиотична терапия. Целта на настоящото проучване е да се проучат и анализират биомаркерите- предиктори за сепсис, тяхната роля в поставянето на диагноза, прогноза, мониториране на лечението и вземане на ефективни и точни здравни решения.

2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването включва обстоен анализ на различни документи и литературни източници относно приложението на съвременните биомаркери за диагностициране на сепсис, тежък сепсис и септичен шок, аналитичната чувствителност и специфичност на тези клинично-лабораторни показатели, както и проучване относно внедряването в бъдеще на някои съвсем нови изследвания за доказване на сепсис, които предоставят възможност за ранна диагноза, превенция и лечение на това сериозно животозастрашаващо състояние. Използвани са аналитични методи и методи на теоретично разсъждение на базата на съвременната научна литература.

3. АНАЛИЗИ И РЕЗУЛТАТИ

През 2001 г. е стандартизирано понятието „биомаркер“ като параметър, който може да бъде определен в биологична проба и е показател за нормален или патологичен процес, или отговор към дадена терапевтична интервенция. В тази връзка важно диагностично значение при определяне на сепсис намират приложение няколко клинично-лабораторни показатели, чието проследяване в хода на възпалителен процес може да бъде използвано както за определяне тежестта на заболяването, така и за по-добра и точна преценка на продължителността на провежданото антибактериално лечение.

3.1. Многобройни изследвания проучват диагностичния потенциал на **Прокалцитонин (PCT)** в различни клинични ситуации. Изследването на прокалцитонин може да бъде използвано като маркер предиктор за тежки бактериални инфекции и сепсис, и кореспондира добре с тежестта на заболяването. Повишението на Прокалцитонин предсказва с много по-голяма достоверност наличието на сериозна бактериална инфекция при лица в тежко състояние, с неясно температурно състояние, в сравнение с увеличението на С-реактивния протеин и на общия брой левкоцити. Повишава се много по- бързо и по- рано от С- реактивния протеин. PCT е гликопротеин, прекурсор на калцитонина. При здрави индивиди се секретира от С-клетките на щитовидната жлеза. При възникване на тежък възпалителен процес Прокалцитонин се синтезира по два различни механизма: директна индукция от токсични метаболити на бактериите и индиректно, чрез медиаторите на възпалението- интерлевкин 6, тумор-некротизиращ фактор- алфа и др. Стойностите на този показател при несептични инфекции не надвишават 0,5 ng/ml. При тежък септичен шок може да се увеличи многократно още на втория час от инфекцията и достига своя максимум до 24-ия час. При правилно лечение се очаква след 24 часа концентрацията му да намалее наполовина. Доказано е, че PCT е клинично най-полезен и превъзхожда други лабораторни маркери, използвани при диагностицирането на сепсис. Той корелира със степента и тежестта на микробната инфекция. При септични състояния Прокалцитонин се синтезира от левкоцити, бъбреци, мускулна тъкан, черен дроб. Неговите нива не се влияят от употребата на нестероидни или стероидни противовъзпалителни средства. Трябва да се знае, че всяко клетъчно увреждане понякога води до повишени нива на Прокалцитонин, без да съществува наличие на инфекциозен процес, но въпреки това, най-често причина за високите нива на PCT остава бактериалните инфекции, като повишението при инфекция с Грам-отрицателни бактерии е по-голямо, отколкото при инфекция с Грам-положителни микроорганизми. На таблица 1 може да се проследи риска от развитие на сепсис или септичен шок при различни стойности на Прокалцитонин. Различни клинични проучвания и данни от научната литература посочват, че стойностите на този показател корелират с тежестта на септичното състояние и се различават значително при пациенти със системен възпалителен отговор, тежък сепсис и септичен шок. Според различни проучвания е доказано, че изследването на Прокалцитонин има значение и за назначаване на необходимата антибиотична терапия при септични състояния. При пациенти с правилната и ефективна терапия, този маркер се повишава до 16-ия час и след това стойностите му започват да падат. При неефективна терапия Прокалцитонин продължава да се повишава. При достигане на стойности < 0.5 ng/ml антибиотичната терапия се спира. Този алгоритъм на поведение позволява редуциране на съответните антибиотици, без това да е за сметка на здравето на пациента. Почти всяко изследване на пациенти със сепсис показва значително намаляване на продължителността на антибиотичната терапия, когато се ръководи от проследяване на последователни нива на PCT за определен период.

Табл.1. Вероятност от възникване на сепсис и септичен шок спрямо стойности на Прокалцитонин
(Модификация по З. Кръстев, Т. Шипков)

Прокалцитонин- ng/ml	Вероятност от развитие на сепсис и септичен шок
<0.5 ng/ml	Нисък риск
0.5-2.0 ng/ml	Голяма вероятност за развитие на системна бактериална инфекция
2.0-10.0 ng/ml	Висок риск за сепсис и септичен шок
>10.0 ng/ml	Изключително висок риск за развитие на септичен шок

Кръстев, З., & Шипков, Т. (2017). Клиничната лаборатория и клиничната медицина. София: Издателство „МЕДИНФОРМ“, ISBN 978-619-7164-09-1

Понякога изследването на РСТ, макар и рядко, е съпроводено с получаването на фалшиво-положителни или фалшиво-отрицателни резултати. Различни микроорганизми могат да предизвикат отговори, водещи до променлива регулация на циркулиращите прокалцитонинови нива. Предварителната терапия с антибиотици може да повлияе на нивото на Прокалцитонин, което да доведе до по-ниски стойности на РСТ. Неспецифичните повишения на нивата на РСТ в отсъствието на бактериална инвазия в някои случаи могат да се наблюдават в ситуации например след тежка травма и операция или при пациенти след кардиогенен шок. Също така са докладвани и различни други причини за небактериално системно възпаление, включително стрес при раждане, различни видове имунотерапия, терапия с цитокини. Някои автоимунни заболявания като болест на Kawasaki, васкулити и неопластични синдроми също могат да доведат до повишени нива на РСТ.

3.2. Друг клинично-лабораторен показател, който се използва при съмнение за сепсис, макар и с по-ниска диагностична чувствителност и специфичност, е **С-реактивен протеин (CRP)**. Синтезира се основно в черния дроб. Функциите му са многообразни. Свързва се със специфични лиганди и активира системата на комплемента, като по този начин участва в неспецифична защита срещу дадена инфекция и защитава организма от възникване на различни автоимунни заболявания. По данни от научната литература е доказано, че С-реактивен протеин се свързва и с увредени клетки, клетки с апоптоза и некроза. Той е много чувствителен маркер за системно възпаление и тъканна увреда. Недостатък на този маркер за доказване на сепсис е ниската му специфичност. Увеличава се при възпалителни промени в организма от всякакъв произход, при хирургични интервенции също. При проучване на по-нови литературни данни се оказва, че напредването на възрастта влияе значително на възпалителния отговор и имунната система, което трябва да се има предвид, когато се интерпретират стойностите на CRP при по-възрастни пациенти. CRP е маркер, който се назначава за изследване много често в клинично-лабораторната практика, той обаче има и недостатъци-започва да се увеличава 10-12 ч. след появата на клиника при пациентите и няма достатъчно добра диагностична специфичност, но въпреки всичко остава основен биомаркер, който се назначава при стационарни пациенти, включвайки и тези със съмнение за развитие на септично състояние. Като маркер за сепсис CRP се използва най-вече при новородени деца, тъй като при тях стойностите на прокалцитонин в първите дни от живота им трудно се интерпретират.

3.3. **Лактат**-в близкото минало, а и в днешно време серумният Лактат се използва като маркер за хипоксемия, който има важна роля и значение за различаване на двете състояния- сепсис и септичен шок. При нормални условия се синтезират нищожни количества Лактат в организма. Концентрацията му се увеличава при неговото свръхпроизводство в тъканите най-често при сепсис с полиорганна недостатъчност. Проследяването на този показател в кръвта също може да се използва за предвиждане хода на развитие на дадена инфекция и нейното евентуално преминаване в сепсис, и септичен шок. При пациенти с тежък сепсис повишаването на лактата над 4,0 mmol/l води до многократно по-висок риск от летален изход от заболяването. Клирънсът на лактата дава важна оценка за реперфузията на тъканите, дали терапията на болните е адекватна и помага много за оценка на изхода от болестния процес.

3.4. Нови биомаркери за сепсис- поглед в бъдещето. Търсенето на най-подходящия маркер за доказване на сепсис все още продължава. Проучват се и се изследват съвременни биомаркери, базиращи се на мас-спектрометрията, микрочипове, микробиомика и др., които ще дадат възможност за ранна диагностика и съответните подходи на лечение на пациентите със септични състояния. Такъв маркер, сравнително нов и с

потенциал за ранно разпознаване на сепсис е **Пресепсин**. Представлява полипептид, клетъчно-повърхностен глико-протеин. Той играе ролята на ко-рецептор, който помага за свързването на ендотоксините отделяни от бактериите с клетъчните рецептори. В резултат на този процес се активира възпалителният защитен отговор срещу патогена. Пресепсин може да бъде установен в кръвта още на първия час след експозицията, като пикът на неговата концентрация е още на 3-ия час. В тази връзка се възлагат големи надежди на Пресепсин като изключително ранен и специфичен маркер за установяване на бактериемия. През последните години се извършват множество проучвания върху този показател за неговата надеждност при доказване на сепсис, тежък сепсис и септичен шок. Различни проучвания в световен мащаб показват неговата висока диагностична чувствителност и специфичност за разграничаване на бактериална от небактериална инвазия. Доказано е, че по-високи нива на този биомаркер в началото на дадена инфекция се асоциира с по-висока честота на възникване на последваща полиорганна недостатъчност. Пресепсин е малка молекула, която лесно преминава през гломерулите, затова неговата концентрация е зависима от функцията на гломерулите. Това намалява неговото значение за диагноза на сепсис при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Много публикувани проучвания доказват сходството на двата биомаркера- Прокалцитонин и Пресепсин, но предимството на Пресепсин е много по-ранното му повишаване от Прокалцитонин при настъпващ сепсис. Освен това се разработват тестове за изследване на Пресепсин, които да могат да се извършват до леглото на пациента (POCT).

4. ИЗВОДИ

На базата на направената научна литературна справка се доказва, че въпреки многобройните и задълбочени проучвания, особено през последните години, все още не е намерен единичен най-добър биомаркер, който да изключи или потвърди диагноза сепсис и тежка бактериална инфекция в адекватни времеви интервали. Най- надежден според различни съвременни литературни данни маркер за диагностика, мониториране и прогноза на сепсис и бактериални инфекции, е Прокалцитонин (PCT). Продължават проучванията и в други насоки за търсене на нови маркери предиктори на сепсис и септичен шок, но в съвременната медицина най-показателен остава Прокалцитонин (PCT). Доказано е, че ранното диагностициране на тежки бактериални инфекции може да доведе до намаляване на смъртността и заболеваемостта сред всички пациенти. Ефективната диагностика на бактериалните инфекции позволява на лекарите да започнат антибиотичната терапия, когато е необходимо, като по този начин се предотвратява прекомерната употреба на антибиотици, водеща в един момент до развитие на резистентност към антибактериалните средства. Освен изследване на PCT, при диагностицирането на сепсис и тежки инфекциозни заболявания трябва да се включва и оценка на целия комплекс от важни признаци и симптоми на инфекцията.

5.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В световен мащаб и днес състоянията сепсис, тежък сепсис и септичен шок са животозастрашаващи. Дори при правилно лечение смъртността остава много висока, а в случай на развитие на тежък септичен шок всеки втори пациент е застрашен от летален изход в резултат на развитие на полиорганна недостатъчност. Причините са все по-често прилагане на различни инвазивни процедури, имunosупресори, а също и нарастващата антибиотична резистентност. Особено застрашени са пациентите в интензивните отделения, при които, ако се развие септично състояние, смъртността е изключително висока. Основният фокус при управлението на сепсиса е ранното идентифициране и бързото прилагане на антимикробни средства. В тази връзка непрекъснато се правят проучвания за внедряването в клинично-лабораторната практика на нови биомаркери, предиктори за сепсис, чрез които ранното диагностициране на тежки инфекции, би могло да предотврати тежко протичане на заболяването, проследяване на ефективността на лечението и свеждане до минимум на леталитета.

ЛИТЕРАТУРА

- Вълков, Т., Иванов, Д., & Янчева-Петрова, Н.(2023). Сепсис, тежък сепсис и септичен шок. Наука. Инфектология. Паразитология.1(20).ISSN 1314-2429 ISSN 2815-3286:5-10.
- Кръстев, З., & Шипков, Т. (2017). Клиничната лаборатория и клиничната медицина. София: Издателство „МЕДИНФОРМ“, ISBN 978-619-7164-09-1, стр.551-559.
- Транчева Д., (2021), Прокалцитонин- ранен биомаркер за бактериални инфекции и сепсис, Общество и здраве, бр.3, ISSN 2683-0892 (online),стр.75-80.
- Dartiguelongue, J.B. (2024). Biological significance and clinical utility of lactate in sepsis. Arch Argent Pediatr.1;122(2): e 202310149. doi:10.5546 /app.2023-10149.eng.Epub, jan.4. PMID:38153988.

- Fan, S.L., Miller, N., Lee, J., et al. (2016). Diagnosing sepsis- The role of laboratory medicine- Clin Chim Acta; 460 (1): 203-210.
- He, R.R., Yue, G.L., et al. (2024). Sepsis Biomarkers: Advantcemens and Clinical Applications-A Narrative Review. Int J Mol Sci. Aug 19;25 (16):9010. Doi 10.3390/ijms 25169010. PMID:39201697.
- Kim, H.J., et. al. (2024). Sepsis Alert Systems, Mortality and Adherence in Emergency Departments: A Systematic Rewiew and meta-Analysis. JAMA Netw Open. Jul 1;7 (7). PMID: 39037814.
- Lippi, G., & Sanchis-Gomar, F. (2017). Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. World J. Gastroenterol. Dec 21;23 (47): 8283-8290.
- Litijos, J.F., Carrol, E.D., et. al. (2024). Enhancing sepsis biomarker development: key considerations from public and private perspectives. Crit care. Jul 13;28 (1):238. PMID:39003476.
- Pepys, M.B., & Hirschfeld, G.M., (2003). C-reactive protein: a critical update- J Clin Invest, 111 (12): 1805-1812.
- Pizzolato, E., et. al. (2014). Role of presepsin for the evolution of sepsis in the emergency department- Clin Chem lab Med. Oct, 52 (10).
- Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N.C., & Hartog C.S. (2012). New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. Clin Microbiol Rev.; 25: 609–634.
- Rogic, D, et al. (2017). Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and management of Sepsis- EJIFCC, 28 (2): 114-121.
- United States Centres for Disease Control and Prevention. Healthcare Professional Resources. (2019). T06; 23:15Z.
- Wedzicha, J.A, Miravittles, M., Hurst, J.R., Calverley, P.M., Albert, R.K., Anzueto, A., Criner, G.J., Papi, A., Rabe, K.F., Rigau, D., Sliwinski, P., Tonia, T., Vestbo, J., Wilson, K.C., & Krishnan, J.A. (2017). Management of COPD exacerbations: European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur. Respir. J. 2017 Mar; 49 (3).